

Faculté de médecine de Paris

Année 1895

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 13 juin 1895, à 1 heure

Par ÉMILE DELISLE

Ancien externe des hôpitaux de Paris
Ex-interne de l'hôpital civil de Versailles

ÉTUDE

SUR

L'ANTIPYRINE

Président : M. LABOULBÈNE, professeur.

*Juges : MM. DEBOVE, professeur
GILBERT, MARIE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1895



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553815_0099

338

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Faculté de médecine de Paris

Année 1895

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 13 juin 1895, à 1 heure

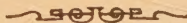
Par ÉMILE DELISLE

Ancien externe des hôpitaux de Paris
Ex-interne de l'hôpital civil de Versailles

ÉTUDE

SUR

L'ANTIPYRINE



Président : M. LABOULBÈNE, professeur.

Juges : MM. DEBOVE, professeur.
GILBERT, MARIE, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1895

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale.	GABRIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale.	POUCHET.
Hygiène.	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE
	STRAUS.
	G. SEE.
Clinique médicale.	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Maladie des enfants.	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND.
	TILLAUX.
Clinique chirurgicale.	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique ophthalmologique.	PANAS.
Clinique d'accouchements.	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, PAJOT, REGNAULD, VERNEUIL.

Agrégés en exercice.

MM. ALBARRAN	MM. DELBET	MM. MARIE	MM. RICARD
ANDRE	F UCONNIER	MAYGRIER	ROGER
BALLET	GAUCHER	MÉNÉTTIER	S HWARTZ
BAR	GILBERT	NELATON	SEBILEAU
BRISAUD	GLEYS	NETTER.	TUFFIER
BRUN	HEIM	POIRIER, chef	VARNIER
CHANTEMESSE	JALAGUIER	des travaux	VILLEJEAN
CHARRIN	LEJARS	anatomiques	WEISS
CHAUFFARD	LETULLE	QUENU	
DEJERINE	MARFAN	RETERER	

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



ÉTUDE
SUR
L'ANTIPYRINE

INTRODUCTION

L'antipyrine, depuis son entrée dans la thérapeutique par Filehne, en 1885, a donné lieu à de très nombreux travaux, tant physiologiques que cliniques, et à Paris même un certain nombre de thèses ont été soutenues sur l'antipyrine. Nous n'avons nullement l'intention, dans ce travail, de reprendre toute la pharmacodynamie de l'antipyrine et l'exposé de ses applications thérapeutiques. Nous voudrions au contraire nous borner à l'étude de quelques points

sur lesquels de nouvelles recherches ont été exécutées dans ces dernières années. C'est ainsi que nous avons cru devoir exposer, dans une très courte note, la question des isomères de l'antipyrine étudiées d'après Helbing. Puis nous nous sommes étendu plus longuement sur la question toujours controversée de l'action élective de l'antipyrine sur les différents centres nerveux. Les expériences récentes de Langlois et Guibbaud nous ont paru intéressantes à rapporter en détail. Bien qu'elles ne résolvent pas définitivement la question, qu'elles laissent encore indécise la détermination des centres convulsivants de la sphère supérieure (bulbo-cérébrale), elles montrent cependant la dissociation bien évidente de l'action de l'antipyrine et sur la moelle d'une part et sur tout le groupe des centres supérieurs.

Le mode d'action des toxiques sur les centres corticaux est le plus obscur encore peut-être.

Nous avons cru devoir signaler, soit les opinions un peu hypothétiques déduites des observations cliniques, sur l'action de l'antipyrine sur ces centres, soit enfin les résultats des recherches expérimentales. Résultats qui, nous devons l'avouer, ne permettent pas encore d'émettre une opinion bien arrêtée, ou tout au moins d'expliquer une action spéciale, élective sur ces centres.

Enfin nous avons cru devoir exposer les dernières recherches sur les propriétés antithermiques ou plutôt antipyrétiques de l'antipyrine. On ne saurait trop insister, en effet, sur ce point, que l'action de

l'antipyrine n'est réelle que lorsque il y a hyperthermie. L'antipyrine agit surtout comme agent régulateur. La mesure de la température, avec le thermomètre utile évidemment au point de vue clinique, est absolument insuffisante, quand il s'agit d'étudier le mode d'action d'une substance antipyrétique. Les mesures calorimétriques, associées ou non, à l'étude des variations locales de la température centrale et périphérique, peuvent seules nous permettre d'étudier exactement le mécanisme, de déterminer, si tel médicament agit, soit en augmentant la radiation calorique, la perte de chaleur, soit en diminuant l'activité de la thermogenèse, des combustions interstitielles. Les recherches calorimétriques de Ott, de Wood en Amérique, les mesures par les méthodes thermo-électriques de Werner Rosenthal si récentes méritaient d'attirer notre attention et d'être rapportées dans cette étude très localisée, comme on le verra, de l'action de l'antipyrine.

Pour conclure, nous avons réuni quelques observations cliniques qui corroborent les déductions que l'on pouvait tirer des recherches expérimentales citées.

En terminant cette courte introduction, nous sommes heureux d'adresser au D^r Langlois, chef du laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine, tous nos remerciements pour l'obligeance qu'il a mise à nous communiquer les résultats de ses recher-

ches et les conseils qu'il nous a donnés dans la rédaction de ce travail.

Que M. le professeur Laboulbène daigne recevoir nos respectueux remerciements pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.





I

CHIMIE.

Le nom même d'antipyrine donné par Knorr au composé qu'il venait d'obtenir en étudiant les dérivés de la quinoléine, indique les propriétés spéciales que son inventeur attribuait au nouveau corps.

Au point de vue chimique, il paraît exister aujourd'hui deux isomères de l'antipyrine.

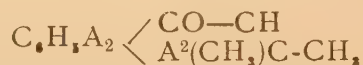
D'après Helbing, en effet, le premier brevet pris par Knorr reposait sur la réaction primitive de la phényl hydrazine avec l'acide acétyl acétique qui donnent lieu à un produit de condensation : l'éther phényl hydrazine-acétylacétique. Sous l'influence de la chaleur, on obtenait un dédoublement en alcool éthylique et en phényl méthyl pyrasolon, ou l'acyméthyl quinizine, enfin sur ce dernier on fixait la molécule méthyle par la mise en contact avec de l'iodure de méthyle à 100° en tubes scellés.

Dans un nouveau brevet, l'antipyrine est obtenue par la condensation d'un butyrate halogène avec la phényl-hydrazine, il se forme de la méthyl phényl-pyrazine, qui est convertie grâce à un agent oxydant en dihydro-méthyl-phényl-pyrazine.

D'après Michaëlis et Lederer ce nouveau produit est simplement isomérique du premier mais non identique.

Le groupe méthyl n'étant pas disposé suivant un même ordre dans ces deux corps.

La formule du brevet de Knorr est admise ainsi :



Alors que le second procédé d'après Helbing donnerait un corps ainsi groupé.



Cette iso-antipyrine paraît posséder des propriétés physiologiques analogues d'après Ott à l'antipyrine.

Il est toutefois regrettable qu'une étude comparative rigoureuse de ces deux substances n'ait pas été faite.

Nous n'avons pu nous procurer cette iso-antipyrine, mais le fait que l'on constate quelques différences dans la solubilité, dans le pouvoir rotatoire

des sels à même acide tend à faire admettre qu'il doit exister quelques différences physiologiques.

Nous n'insisterons pas sur les propriétés chimiques de l'antipyrine, nous avons cru devoir signaler simplement cette isomérisation intéressante.





CHAPITRE PREMIER

Nous croyons devoir rappeler en quelques mots l'action de l'antipyrine sur le système nerveux. Si l'antipyrine n'a pas donné, comme *antipyrétique*, toutes les espérances que sa constitution chimique avait fait prévoir à son inventeur Knorr et à Filehne qui l'étudia le premier ; son emploi en thérapeutique n'est pas moins considérable, et elle constitue un des analgésiants les plus efficaces dans certains cas.

Cependant les recherches physiologiques faites sur ce médicament ne paraissaient pas expliquer son action analgésiante. Si l'on injecte à une grenouille, une dose en apparence faible, de 5 à 10 centigrammes d'antipyrine, on observe des phénomènes d'empoisonnements qui rappellent ceux de la strychnine : convulsions violentes, opisthotonos. En un mot, tous les symptômes d'une hyperexcitabilité de la moelle. Aussi dans les premiers travaux sur l'antipyrine : Coppola, Arduin, Demme, Simon, Hock, considère-t-on cette substance comme exerçant une action excitatrice sur la moelle.

Toutefois certains observateurs, COPPOLA, BLUMENAU (*S. Petersburg med. Wochens.*, 1887) avaient signalé que dans les premières phases de l'intoxication on notait une diminution de l'activité réflexe médullaire. Coppola paraît même attribuer cette diminution de la sensibilité à une action passagère de l'antipyrine sur les nerfs. Les recherches de GLEY et de CARAVIAS permettent d'interpréter cette première phase et de se rendre compte des effets thérapeutiques si remarquables obtenus avec cette substance. En n'injectant à des grenouilles que des doses faibles (un centigramme pour une grenouille de 30 grammes) ces auteurs virent qu'au bout d'un temps variable de 30 à 40 minutes après l'injection, il était nécessaire pour obtenir un mouvement dans la patte non excitée (contraction *nevro-reflexe*) de rapprocher considérablement la bobine induite (distance de la bobine induite avant l'injection 12, après l'injection 5). En outre, la forme de la contraction *nevro-reflexe* qui normalement diffère tant de la contraction directe, et dans sa forme, et dans la période latente, perd ses caractères propres, pour s'identifier avec la contraction *nevro* directe, comme si la moelle ayant perdu sous l'influence de l'antipyrine ses fonctions modificatrices, ne jouait plus qu'un rôle de conduction. L'étude du tétanos *nevro-reflexe* donne les mêmes résultats : courant plus intense, tendances à s'identifier avec le tétanos direct.

On comprend alors comment avec une dose trop

forte, tétanisante, BLUMENAU a pu signaler cette première phase de diminution de l'activité réflexe; la totalité de la substance toxique n'a pas encore imprégné les centres nerveux et on assiste à une action des doses faibles, et c'est là une confirmation de la loi donnée par CH. RICHET : Les substances qui à une dose faible diminuent le pouvoir réflexe de la moelle à forte dose l'augmentent; et celles qui à faible dose exagèrent l'excitabilité médullaire, à forte dose la diminuent. RICHET avait montré (*Revue scientifique*, 1886, p. 45) l'action paralysante de la strychnine à haute dose; l'antipyrine, on le voit, est au contraire sédative à faible dose, tétanisante à haute dose (Art. *Antipyrine par Langlois*. *Dictionnaire de Physiologie de Richet*, 1895).

Mais l'excitabilité de la moelle n'est pas seule touchée, l'excito-motricité est également atteinte, l'amplitude des contractions diminue après l'injection d'antipyrine, il suffit d'une courte série d'excitation pour épuiser le nerf pour un certain temps.

Cet épuisement se produit beaucoup moins vite et la contractilité persiste plus longtemps, si l'on a soin de lier avant l'injection, les artères d'une des pattes.

GLEY en conclut que l'antipyrine n'agit pas seulement sur la moelle et sur les troncs nerveux, mais encore dans une certaine mesure sur les plaques terminales motrices et peut-être sur le muscle lui-même.

COPPOLA, qui se servait de fortes doses, 8 centi-

grammes « ne trouve aucun changement ni dans la période latente, ni dans la forme de la courbe, seulement après un certain temps les courbes devinrent plus petites » et il conclut que « l'antipyrine n'a pas d'action sur les muscles striés, ni sur les nerfs périphériques.

Les recherches que nous venons de citer démontrent nettement l'action de l'antipyrine sur l'axe cérébro-spinal. Mais ici se pose la question toujours importante et souvent difficile à déterminer ; quels sont les lieux d'élection de l'action d'une substance ?

Les centres nerveux réagissent différemment aux différents poisons, rien n'est plus évident par exemple que la marche de l'intoxication dans l'intoxication chloroformique sous l'influence des premières inhalations des gaz anesthésiques, les cellules cérébrales et plus spécialement les cellules des centres psychiques sont atteintes, puis les centres médullaires se laissent ensuite envahir, et seuls bientôt les centres bulbaires qui veillent aux fonctions adéquates avec la vie : la circulation et la respiration, résistent encore.

Il est plus que probable que la plupart des substances qui agissent sur les cellules nerveuses ont une action élective. En employant des doses graduellement croissantes, on peut ainsi, dans quelques cas au moins, différencier les régions nerveuses touchées par la substance toxique.

Mais il est important pour étudier cette action de prendre un symptôme très caractéristique, facile

même à enregistrer au moyen de la méthode graphique. Tel par exemple l'attaque convulsive franche.

L'antipyrine a une dose donnée, en réalité à assez forte dose chez un animal normal, détermine une attaque convulsive tonico-clonique. Cette attaque a-t-elle son point de départ dans la moelle ou est-elle au contraire d'origine cérébrale.

Les opinions des physiologistes qui ont étudié cette question sont divergentes.

Nous ne parlerons pas des expériences de Batten et Bokenham (*British medical Journal*, 1889, p. 1222) qui ont fait leurs recherches presque uniquement sur les grenouilles. Mais Blumenau (*Saint-Petersbourg medicin Wochenschrift*, 1887, p. 438), qui a expérimenté sur les animaux à sang chaud, conclut que la section de la moelle n'empêchait pas les convulsions antipyrétiques d'éclater dans le segment inférieur du corps.

Dans le mémoire de Blumenau, il manque malheureusement un point important, cet expérimentateur, opérant sur des chats, donne bien la dose d'antipyrine injectée mais non le poids de l'animal. Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur l'interprétation de ses expériences.

Coppola, Simon et Hock (*John Hopkinss hosp. Bull.*, 1890), ont observé des faits contraires. Après la section de la moelle les convulsions ne se propageaient plus au tronc.

Dans leurs recherches si méthodiques et si pré-

cises poursuivies sur les modifications du pouvoir réflexe de la moelle sous l'influence de l'antipyrine, Gley et Caravias ont signalé ce fait que chez les grenouilles au cerveau enlevé, on n'observait plus la transformation si caractéristique des tracés névro-réflexes observés par eux sur les grenouilles intactes. Etudiant les variations de la pression sanguine chez le chien, ils ont vu également, que si l'on faisait, après injection de quelques grammes d'antipyrine, la section du bulbe au thermo-cautère et en continuant les injections, ils ont vu, disons-nous, survenir néanmoins les convulsions cloniques et la phase du tétanos, puis simultanément une faible élévation de la pression sanguine. Mais, et c'est là un point fort important, il ne se produisit pas la succession d'attaques qu'ils avaient observées sur d'autres chiens dont les relations du cerveau avec la moelle étaient intactes et les mouvements eux-mêmes étaient moins intenses.

Langlois et Guibbaud, dans le laboratoire de M. Richet, ont étudié systématiquement cette action de l'antipyrine sur les divers centres de l'axe cérébro-spinal, et nous pouvons, grâce à leur obligeance, donner en détail quelques-unes de leurs expériences. Une partie de ces recherches ont déjà été publiées. (GUIBBAUD ET LANGLOIS. *De l'action de l'antipyrine sur les centres nerveux*. Soc. de Biologie, 23 mars, 1895) mais d'autres sont encore inédites. Ces physiologistes poursuivant actuellement les recherches et c'est parce que nous avons pu assister et collaborer

à quelques-unes de ces dernières que nous avons pris ce sujet de thèse.

Dans une première série, il s'agissait, reprenant les expériences des auteurs cités plus haut, de déterminer le rôle propre de la moelle et des centres supérieurs dans les convulsions antipyriniques.

Technique expérimentale.

Le chien était narcotisé suivant la méthode mixte préconisée par Langlois et Maurange (Soc. de Biologie, 7 juillet 1894) injection de 10 centigrammes de sulfate neutre de spartéïne et de 2 centigrammes de morphine, puis chloroformé vingt minutes environ après l'injection. La narcose s'obtient dans ce cas très rapidement et sans danger, et il suffit de quelques inhalations de chloroforme pour obtenir un sommeil profond.

La moelle est alors mise à nu au niveau de la deuxième vertèbre cervicale avec le thermo-cautère sans effusion de sang et on sectionne à cette hauteur.

On maintient la respiration artificielle et on s'efforce de lutter contre l'abaissement de la température de l'animal en maintenant des becs de gaz munis de réflecteurs autour du chien. On attend ainsi 25 à 40 minutes pour permettre la disparition complète des phénomènes anesthésiques et des effets immédiats du traumatisme médullaire. Goltz, Frensborg,

ont insisté en effet sur l'inhibition des centres réflexes de la moelle à la suite de la section de la moelle chez le chien ; mais en réalité cette inhibition est passagère, ainsi qu'on peut le constater dans toutes les expériences analogues. Les observations que nous citons plus loin montrent d'ailleurs qu'après ce laps de temps la réflectivité de la moelle est bien conservée.

L'inscription graphique pour enregistrer les mouvements de l'animal était obtenue au moyen de tambours récepteurs de Marcy.

L'un, destiné à transmettre les mouvements de la tête, était en relation avec la mâchoire supérieure par un fil tendu prenant tout le museau. La mâchoire inférieure étant fortement immobilisée.

Le second était chargé de transmettre les mouvements de la patte postérieure, dont la cuisse était maintenue fixe. Le fil serrant simplement l'extrémité de la patte.

En provoquant des chocs simultanés sur la tête et la patte, on repérait aussi exactement que possible le synchronisme des deux plumes des tambours récepteurs, et dans le cours de l'expérience même, on pouvait corriger par le même procédé le défaut d'isochronisme dû à l'inertie variable des deux appareils récepteurs.

EXPÉRIENCE I

Chien de 5 kilogrammes.

Sous le chloroforme, on sectionne à 3 h. 50 la moelle au niveau de la deuxième vertèbre cervicale. Après avoir pris la précaution de passer un fil au-dessous de la moelle pour opérer une section complète. Respiration artificielle.

A 4 h. 25. — L'animal paraît complètement sorti de l'anesthésie.

Les réflexes oculaires sont normaux, il suit de l'œil les mouvements qu'on fait devant lui. Les réflexes des membres postérieurs paraissent plutôt exagérés.

4 h. 26. — Injection intra-veineuse par la veine saphène de 5 centimètres cubes de la solution d'antipyrine correspondant à 0,27 centigrammes par centimètre cube, soit 1 gr. 35.

Les mouvements cloniques apparaissent dans la tête immédiatement après la fin de l'injection. Puis l'attaque cesse et l'animal reste immobile.

4 h. 30. — Deuxième injection, 2 gr. 70.

Pendant l'injection, vers le quatrième centimètre cube, la tête est secouée de mouvements cloniques, le tronc restant immobile. Mais une minute environ après la fin de l'injection, survient une contracture complète dans le tronc.

Les muscles du tronc sont contractés, les mem-

bies raidis, puis la contracture cesse au bout de 35 secondes, sans être suivie de contractions cloniques.

4 h. 35. — Troisième injection, 4 gr. 05.

Convulsions cloniques dans la tête, immobilité du tronc.

4 h. 40. — Quatrième injection, 5 gr. 40.

4 h. 45. — Cinquième injection, 6 gr. 75.

Les mouvements cloniques dans la tête persistent sous forme d'attaques subintrantes.

Les réflexes palpébraux sont diminués et on constate l'insensibilité complète de la cornée.

Du côté du tronc, au contraire, les réflexes sont exagérés et on fait naître une attaque générale clonique par l'excitation du tendon rotulien.

Il y a un certain état de strychnisme, mais la clonicité domine sur la tonicité.

4 h. 50. — Sixième injection, 7 gr. 05.

Nouvelle attaque dans la tête.

5 heures. — Septième injection, 7 gr. 40.

5 h. 5. — Huitième injection, 8 gr. 75.

Il existe des secousses cloniques dans la tête et dans le tronc, mais ces dernières ne sont pas spontanées. Ce sont des secousses réflexes par suite de la transmission à la moelle, dont l'hyperexcitabilité est maximum, des mouvements de la tête. L'inscription graphique montre en effet que chaque secousse dans la patte postérieure est précédée par une secousse dans la tête. Le temps perdu entre ces deux secousses mesurées sur le tambour atteint une

seconde environ. Les défauts de la méthode employée ne permettent malheureusement pas de préciser rigoureusement cet espace de temps, d'ailleurs visible sans méthode graphique.

5 h. 20. — A la suite de cette phase d'hyperexcitabilité suit une période de dépression médullaire.

Les réflexes sont très affaiblis dans les membres postérieurs, on ne constate plus aucun mouvement provoqué par la transmission des secousses dans la tête.

5 h. 35. — Neuvième injection, 9 gr. 05.

Les réflexes sont presque abolis, plus de mouvements convulsifs ni dans la tête, ni dans le tronc.

5 h. 40. — Suppression de la respiration artificielle. Mort.

EXPÉRIENCE II

Chien de 9 kilogrammes.

A 4 h. 30. — Le chien étant anesthésié, on fait la section de la moelle au niveau de la deuxième vertèbre cervicale. L'opération est terminée à 4 h. 50
Respiration artificielle.

On laisse revenir l'animal de son sommeil anesthésique.

5 h. 20. — Première injection dans la veine saphène d'une solution d'antipyrine à 25 o/o, soit 25 centigrammes par centimètre cube.

5 h. 25. — Deuxième injection = 2 gr. 50.

Il se produit de légers tremblements dans la gueule, le corps reste immobile. Les réflexes de la jambe sont plutôt diminués.

5 h. 30. — Troisième injection = 3. 75.

Secousses cloniques dans la tête. Véritables coups de gueule.

5 h. 53. — Quatrième injection = 4 gr.

5 h. 55. — Cinquième injection = 6 gr. 25.

Les contractions cloniques de la tête vont en s'accroissant, puis éclate une contraction tonique dans les membres postérieurs, violente, mais fugace, d'une durée de dix secondes environ.

6 h. 8. — Sixième injection — mouvements cloniques dans la tête. La contracture se produit de nouveau dans les membres postérieurs, mais elle est encore passagère alors que la clonicité persiste dans la tête.

6 h. 10. — Septième injection, — la tête présente toujours des mouvements cloniques.

Rien dans les membres postérieurs.

6 h. 16. — huitième injection = 10 grammes.

Attaques cloniques dans la tête.

On note une faible contracture dans les membres postérieurs.

6 h. 20. — Neuvième injection = 11 gr. 25.

Même état que précédemment.

6 h. 24. — Dixième injection = 12 gr. 50 légère clonicité dans la tête, rien dans le membre postérieur.

6 h. 27. — Onzième injection = 13 gr. 75 même observation que précédemment.

6 h. 32. — Douzième injection = 15 gr., seulement clonicité dans la tête comme précédemment.

6 h. 36. — Treizième injection = 16 gr. 25. L'animal est épuisé, ne réagit ni par mouvements cloniques ni par mouvements toniques.

6 h. 50. — Suppression de la respiration artificielle. Mort.

L'autopsie de ce dernier chien a montré que la section de la moelle n'avait pas été totale, il restait en effet quelques fibres dans la partie interne du cordon antérieur. On peut admettre que quelques tractus nerveux du faisceau pyramidal direct n'ont pas été sectionnés. On peut noter d'ailleurs que sur ce chien, la contraction tonique du tronc a été plus vite observée que dans le premier cas.

La concordance de ces deux expériences est rendue plus évidente si on groupe ainsi les faits observés, en tenant compte de la quantité d'antipyrine injectée par kilogramme d'animal.

	Exp. I	Exp. II
Premier stade. — Mouvements cloniques		
dans la tête.....	0,27.77	0,27
Deuxième stade. — Mouvements cloniques dans la tête. Contractures passagères dans le tronc.....	0,69.44	0,54
Troisième stade. — Mouvements cloniques dans la tête. Inertie du tronc.....	1 gr. 35	1.62
Quatrième stade. — Epuisement total de l'activité médullaire.....	1.80	2.15

Langlois et Guibbaud ont ainsi établi une série de stades assez bien délimités et qui permettent de se rendre compte de la marche de l'intoxication anti-pyrinique.

1^{er} stade. — 27 centigrammes par kilog. Les réflexes sont exagérés du côté de la tête, puis les convulsions apparaissent, nettement localisées dans la région innervée par les nerfs d'origine bulbo-cérébrale, ces convulsions sont cloniques, subintrantes.

Dans le tronc, les réflexes exagérés après la section de la moelle sont atténués, le tronc reste complètement immobile malgré les secousses de la tête.

2^e stade. — 54 centigrammes par kilog. Les convulsions cloniques persistent dans la tête, puis apparaît une convulsion tonique, spasmodique du tronc et des membres qui dure peu de temps, le corps retombe ensuite dans l'inertie.

3^e stade. — 1 gr. 35 par kilog. Les convulsions cloniques subintrantes continuent dans la tête, puis elles apparaissent dans le tronc, mais ces dernières sont dues à l'hyperexcitabilité réflexe de la moelle. Le réflexe de la patte est manifestement exagéré et le fait est d'autant plus sensible qu'il était atténué pendant le premier stade.

Une excitation directe suffit pour donner lieu à une série de secousses dans la patte. Chaque secousse

convulsive dans le tronc est précédée par une secousse du tronc. L'inscription graphique simultanée des secousses dans la face et dans le tronc permet de calculer le retard dans la convulsion du tronc.

4^e *stade*. — Les réflexes de la face : oculaires, mentonniers ont disparu, ceux du tronc persistant. L'activité réflexe des centres supérieurs est désormais épuisée.

5^e *stade*. — 2 grammes environ (de 1 gr. 80 à 2 gr. 45). Les réflexes médullaires tendent à disparaître à leur tour. Les convulsions ne peuvent plus se produire. Les variations de l'excitabilité nerveuse sont analogues et dans les sphères supérieures et dans la moelle. Mais par suite de la réceptivité plus grande des cellules des centres supérieurs, les symptômes ne se produisent pas en même temps. Le premier symptôme de l'action de l'antipyrine, celui si bien mis en évidence par Gley : la diminution du pouvoir réflexe bien que difficile à déterminer dans la sphère supérieure avec les moyens d'exploration employée, a paru cependant exister dès le début de l'injection, sinon dans les deux expériences que nous venons de citer, où les doses premières ont été trop fortes, au moins dans un autre cas où l'antipyrine a été injectée non pas dans la veine, mais dans le péritoine, 1 gr. 25 pour un chien de 10 kilogrammes, soit 12 centigrammes par kilog.

La diminution des réflexes dans le tronc a été observée plus nettement, toutefois étant donné le choc traumatique produit par la section de la moelle, nous ne saurions conclure de ces observations, si nous n'avions les tracés graphiques d'une précision rigoureuse donné dans la thèse de Caravias (1887).

Quant à la phase d'excitabilité. Elle est hors de conteste. Les mouvements convulsifs isolés dans la tête sont évidents. Le caractère de clonicité les distingue nettement des contractures médullaires, franchement toniques et surtout peu durables, alors que les premières se succèdent à très courts intervalles.

Enfin la dernière phase de l'intoxication par l'antipyrine suit la même marche. Les cellules des centres supérieurs, les premières touchées sont aussi les premières épuisées. Les réflexes ont disparu dans la tête alors qu'ils persistent encore dans le tronc.

Nous devons noter un autre point qui doit appeler l'attention. Les auteurs qui ont étudié l'antipyrine indiquent généralement un chiffre de 7 à 8 grammes, en injection intra-veineuse, comme dose nécessaire pour faire éclater les accidents convulsifs. Langlois et Guibbaud en étudiant l'action de l'antipyrine sur un animal à moelle intacte, chez lequel ils prenaient la pression, ont trouvé un chiffre analogue, 7 grammes, pour un chien de 11 kilogrammes, soit 0,64 centigrammes par kilogramme. Or chez les animaux à moelle sectionnée les con-

vulsions cloniques dans la tête éclatent avec une dose moitié moindre 0,27 centigrammes par kilogramme, alors au contraire que cette dose de 0,60 environ paraît être celle qui détermine la contraction dans le tronc.

Il nous paraît difficile de faire intervenir ici la disparition d'une action inhibitrice des centres médullaires sur les centres supérieurs. Si en effet l'existence de centres cérébraux exerçant une action modératrice sur l'axe gris de la moëlle est généralement admis, l'inverse n'a pas été établi.

Peut-être, et nous ne donnons ce fait que comme une simple hypothèse, qu'il ne nous a pas été possible de vérifier la chute de pression déterminée par la section du tube, produit-elle dans les centres cérébraux une modification qui les rend plus sensibles à l'action de l'antipyrine.

Mais si cette hypothèse pouvait être admise, le même fait devait se reproduire aux autres poisons dont l'action se porte principalement sur le cerveau, et il ne nous paraît pas que le fait ait été signalé.





CHAPITRE II

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR L'ÉCORCE CÉRÉBRALE.

Wood (*Thérapeutics* ; 1894, p. 695) s'appuyant simplement sur les observations recueillies dans les cas d'intoxications par l'antipyrine, admet que cet agent exerce *a peculiar influence upon the cerebral cortex*. Dans les intoxications par l'antipyrine on note en effet, soit de la somnolence, de la stupeur, du coma, ou bien encore des accidents convulsifs mais de nature épileptiforme, alors que l'on ne signale pas le spasme spinal, la contracture longue des muscles du tronc. C'est sur cette distinction, que nous avons déjà signalée à propos des expériences citées plus haut, que Wood s'appuie surtout pour faire de l'antipyrine un agent à action cérébrale.

Le même auteur cite encore, en faveur de cette idée, les expériences de Simon et Höck qui croient

avoir démontré que l'antipyrine exerce sur les sens spéciaux tout d'abord une action stimulante, pour une action dépressive, paralysante. Il nous a été impossible malheureusement de consulter le mémoire de ces auteurs parus dans le *Johns Hopkins Hospital Bulletin* de 1890.

Blumenau (*Ueber die Einwirkung des Antipyrins auf das nervensysteme* (Saint-Petersbourg *medizin Wochenschrift*, 26 décembre 1887) a constaté qu'à forte dose l'excitabilité des gyrus sygmoïdes était augmentée.

Dans leurs recherches sur l'action de l'antipyrine Langlois et Guibbaud ont étudié également cette action sur les centres radicaux, ces expériences n'ont pas encore été publiées, mais nous devons à leur obligeance communication d'une de leurs observations.

Chien de 8 kilogrammes.

Chloroforme et mise à nu du gyrus sygmoïde droit. La patte postérieure du côté gauche est mise en rapport avec le tambour récepteur. L'excitation du gyrus est faite avec l'électrode ordinaire à pointes de platine. Le chariot de Dubois Raymond étant actionné par une double pile de Lalande à bec de cuivre.

L'animal étant suffisamment réveillé, on détermine le seuil d'excitation du gyrus. Les chiffres donnés ici correspondent toujours à l'excitation minime donnant lieu à un mouvement.

A 5 h. 3. — 6 divisions du chariot. Léger mouvement enregistré de la patte.

A 4 h. 5. — Les mouvements sont très accentués,

4 h. 2. — Première injection de 40 centigrammes.

A 5 divisions, une secousse faible.

A 4 — attaque prolongée.

4 h. 9. — Deuxième injection de 40 centigrammes.

A 7 divisions, secousse.

4 h. 14. — Troisième injection de 40 centigrammes.

A 6 divisions, rien.

A 55 — très légère réponse.

4 h. 20. — On détruit le centre des mouvements de la patte postérieure au thermo-cautère.

4 h. 23. — A 4 divisions attaque très courte.

4 h. 27. — Quatrième injection de 40 centigrammes.

Le chien a reçu 0,30 par kilogramme, sans que l'on constate des symptômes de convulsions dans la tête.

A 5 divisions. — Rien.

A 4 divisions. — Attaque très courte.

4 h. 35. — Cinquième injection (soit 0,50 par kilogramme). Légère agitation.

A 4 divisions. — Attaque courte.

L'expérience n'a pas été poursuivie au-delà. Si on relève les distances du chariot induit on voit qu'après la première injection (5 centigrammes par kilogramme), il paraît y avoir eu une légère diminution dans l'excitabilité des gyrus.

Le tracé est à cet égard plus démonstratif que la lecture des intensités nécessaires.

Le mouvement de la patte est moins intense, la courbe plus allongée.

Puis avec une nouvelle dose (10 centigrammes par kilogramme), il y a hyperexcitabilité. On obtient un mouvement à une distance de sept. L'attaque épileptiforme est très intense à 4,5. Elle se prolonge longtemps après l'excitation électrique. Mais cette phase d'excitabilité ne paraît pas avoir duré et avant de cautériser le gyrus on voit que l'excitabilité est revenue à un degré normal.

Dans une autre expérience, où les phénomènes ont été de même ordre, mais non plus marqués, l'excitation prolongée du gyrus au moment de la période d'agitation convulsive paraît avoir déterminé un arrêt passager de cette agitation.

En réalité les variations de l'excitabilité du gyrus dans ces recherches sont trop faibles pour permettre de tirer une conclusion quelconque.

Un des chiens opérés des gyrus sygmoïdes ayant été pansé et suturé, présenta deux jours après l'opération, deux attaques au moins (on ne put en observer que deux) d'épilepsie jacksonnienne. La première débuta par la patte antérieure gauche (côté opposé au gyrus touché), puis s'étendit à tout le corps, mais les mouvements dans la patte gauche étant plus accentués; l'attaque cessa spontanément 7 à 8 minutes environ après son début. Lors de la seconde attaque, qui fut observée le lendemain, et

qui débuta d'une façon identique on fit sous la peau une injection de 0 gr. 75 d'antipyrine presque dès le début, alors que la patte gauche seule présentait des mouvements pseudo-choréïques. L'attaque se généralisa ensuite, mais très affaiblie et de courte durée.

L'animal mourut le lendemain, de méningite suppurée.

Ici encore il nous paraît prudent de ne pas conclure à l'action efficace de l'antipyrine sur l'épilepsie d'origine expérimentale bien que son emploi dans le traitement de l'épilepsie ait été préconisé.

Elle a paru dans certains cas donner des résultats favorables; Wood cite plusieurs cas dans lesquels il a vu les attaques disparaître par l'administration quotidienne pendant plusieurs mois de 1 gramme d'antipyrine. Il reconnaît lui-même avoir souvent échoué sans pouvoir indiquer les causes des échecs, et les raisons cliniques qui peuvent permettre d'établir *a priori* l'utilité du traitement.





CHAPITRE VII

ACTION SUR LA CHALEUR ANIMALE.

L'antipyrine abaisse la température des fébricitants, sur ce point nous n'insisterons pas. Nous nous contenterons de rappeler que le professeur Jaccoud (Académie de médecine, 27 octobre 1885) a insisté sur la fugacité de la chute thermique et surtout sur la nouvelle poussée d'hyperthermie qui se produirait peu de temps après la disparition des effets salutaires.

Sur l'animal normal ou sur l'homme sain, l'action antithermique de l'antipyrine est pour ainsi dire nulle. Dans les cas de névralgie sciatique rebelle, où l'antipyrine est donnée à dose massive, jusqu'à 6 grammes en quelques heures, on ne note pas d'abaissement thermique appréciable.

Chez les animaux, on a noté quelquefois après

l'injection une légère élévation thermique. Laborde, Caravias ont signalé chez le lapin cette élévation de température pour une dose capable d'amener l'insensibilité de l'animal dans la région injectée.

Bien mieux, si l'on donne à un chien des doses graduellement croissantes, l'agitation intense, convulsive déterminée par l'antipyrine, puis les convulsions franches qui éclatent ensuite sont suffisantes pour amener l'hyperthermie. Dans une des expériences de Langlois et Guibbaud, citée dans le chapitre précédent, un chien de 11 kilogrammes qui après mise à nu du gyrus avait reçu dans l'espace d'une heure 5 gr. 70 d'antipyrine, soit 0,55 par kilogramme ; après avoir présenté après la chloroformisation et l'immobilisation consécutive un abaissement thermique sensible, 37,7, a eu ensuite une élévation régulière dans la marche de sa température centrale, et a ainsi remonté à 39°,20.

La chute de la température fébrile s'observe très souvent après l'administration de l'antipyrine, nous chercherons plus loin quelles sont les conditions où l'action antipyrétique de l'antipyrine trouve à s'exercer de préférence.

Le mécanisme par lequel l'antipyrine et un groupe d'agents qui paraissent dériver du même noyau amène un abaissement de la température fébrile a donné lieu à des recherches nouvelles.

Le groupe des antipyrétiques analogue à l'antipyrine agit-il en déterminant une augmentation dans la radiation calorique, ou bien la chute de la tem-

pérature centrale est-elle causée par une diminution dans les oxydations.

Werner Rosenthal, dans une série de recherches expérimentales fort habilement menée, paraît surtout être un défenseur de l'exagération dans la radiation calorique.

Bien que travaillant dans le laboratoire de son père, le professeur Rosenthal, si connu par ses recherches calorimétriques, Werner a cherché à élucider le problème par une autre voie. Il a étudié au moyen de soudures thermo-électriques les variations de température qui se produisent simultanément dans le rectum, dans le repli de l'oreille, dans le conduit de l'oreille et enfin sous la peau. Le dispositif que nous ne pouvons donner permet de déterminer presque simultanément les températures de ces quatre régions. D'ailleurs, il n'est bien utile que de suivre deux d'entre elles, le rectum et le repli de l'oreille. Un dispositif anatomique de l'oreille permet en effet de maintenir bien en contact avec la peau la soudure thermo-électrique.

Les lapins étaient rendus fébricitants par une injection de matières putrides. L'injection de l'antipyrine étant faite dans la cavité péritonéale. Nous donnons en la résumant une des observations (5 mars 1892).

EXPÉRIENCE XIV (Lapin).

Temps.	Rectum.	Oreille.	Patte.
1 heure	41.1	31.8	35.8
1 h. 5	injection de 0,4 d'antipyrine.		
1 15	40.7	37.6	32
1 45	39.9	37.5	32.1
2 45	38.8	34.	31.6
4	39.1	30.1	31.5
5	39.6	31.1	31.3
6 50	41.	32.7	34.7

Toutes les autres expériences de cet auteur sont dans le même ordre, avec quelques petites différences qui ne peuvent affaiblir cette conclusion.

« Après l'injection de l'antipyrine la chute de température rectale est précédée d'une élévation de température quelquefois très grande de l'oreille. Puis cette élévation de température à la périphérie décroît, et on observe très souvent une nouvelle ascension thermique centrale quand la température de la peau est restée longtemps basse.

Geigel qui a étudié au moyen de l'appareil thermo-électrique de Kunkel l'influence de l'antipyrine et des autres antipyrétiques sur la température de la peau des fébricitants était arrivé à des résultats analogues. Toutefois la méthode de Geigel prêtait à la critique, par suite des causes d'erreurs impor-

tantes que la présence de la sueur sur la peau de l'homme pouvait apporter dans les lectures.

Pour W. Rosenthal les variations dans la température centrale sont donc intimement liées aux variations dans la température périphérique, ou plus exactement aux phénomènes de vaso-dilatation que l'élévation de température locale indique.

Mais l'action vaso-dilatatrice est-elle suffisante pour expliquer l'action des antipyrétiques en général et de l'antipyrine en particulier sur l'hyperthermie. Déterminer quelles sont les modifications apportées non-seulement dans la radiation calorique mais aussi dans la thermogénèse est une recherche difficile ; les procédés calorimétriques actuels ne permettent pas encore d'obtenir des résultats bien précis.

WOOD (*Therapeutics*, 1894, p. 699) dit avoir constaté sous l'influence de l'antipyrine une diminution et dans la production du calorique et dans la radiation : mais la première étant plus forte et la diminution dans la radiation postérieure à la diminution dans la thermogénèse, n'étant, d'après lui, qu'un effet de l'affaiblissement de l'activité thermogénique. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de W. ROSENTHAL. Il obtenait l'hyperthermie chez ces chiens par une injection de pepsine. CERNA et CARTER en injectant du sang corrompu ont trouvé que la perte de chaleur coïncidait avec la chute dans la production de calories. Les expériences de GOTTLIEB (*Arch. f. exp. path. und pharm.* T. XXVIII, 1891), sont en

contradiction avec celles de WOOD. Dans trois expériences les injections d'antipyrine ont déterminé à la fois une augmentation et dans la production de calorie et dans la radiation. Mais celles-ci l'emportant, il en résultait un abaissement de la température.

OTT (*Modern. antipyretics*, 1892, p. 73), a étudié sur l'homme même.

Les expériences de Ott ont été faites sur un homme pesant 85 kilogrammes, âgé de 36 ans, qui présentait de la fièvre par suite d'une néphrite chronique compliquée de rétinite albuminurique. Il mangeait un bon déjeuner à 8 heures du matin et entrait dans le calorimètre quelques heures après. Les observations étaient prises d'heure en heure, on prenait 11 heures comme heure normale d'expérience, en sorte que toutes les heures suivantes pendant lesquelles le malade se trouvait sous l'influence des antipyrétiques pouvaient être comparées avec la première heure. Le malade ne mangeait ni ne buvait de la journée. Nous devons faire remarquer que Ott parle d'un état fébrile alors que dans tous ses tracés la température oscille entre 99 et 100° Fahrenheit, soit autour de 37°,5. Ce n'est pas là, évidemment, une température que l'on peut appeler fébrile. Il est regrettable, en outre, que quelques savants anglais et américains se refusant à adopter le système décimal, utilisent encore les mesures anglaises sous tous leurs calculs. On sait que dans le système décimal, une calorie correspond à la quantité de chaleur nécessaire pour éle-

ver la température d'un kilogramme d'eau de 1° centigrade. Or, la calorie anglaise (*English heat-unit*) représente la quantité de chaleur nécessaire pour élever une livre d'eau à la température de 1° Farenheit.

Pour faire la correction du *pound heat unit* en kilogramme — calories, il faut diviser les chiffres anglais par 3,96.

Nous donnerons quelques-unes des observations faites par Ott avec les différents antipyrétiques. Toutes les mesures sont en unités anglaises: Pound heat unit — degrés Fahrenheit — Livres anglaises.

EXPÉRIENCE I

L'individu ne prend aucun médicament.

Heures d'expériences	Production de chaleur.	Déperdition de chaleur.	Température.	Poids.
1	325	390	99°,5	182.600
2	430	410	99°,8	182.100
3	450	450	99°,8	182.100
4	560	560	99°,8	181.800

EXPÉRIENCE II

Le malade prend 65 centigrammes de quinine une heure après son entrée dans le calorimètre.

Heures.	Production de chaleur.	Déperdition de chaleur.	Température.	Poids.
1	510	560	99°,2	181.6
2	585	550	99°,4	181.1
3	535	545	98°,9	180.1
4	450	455	99	180

EXPÉRIENCE III

Le malade prend au commencement de la deuxième heure d'expérience, 1 gramme 25 d'antipyrine.

Heures.	Production de chaleur.	Déperdition de chaleur.	Température.	Poids.
1	410	410	99°,6	183.3
2	330	404	99°,6	182.6
3	450	436	99°,1	182.4
4	390	390	99°,2	182.2

EXPÉRIENCE IV

Le malade au bout d'une heure prend 30 centigrammes d'antifébrine, il prend une seconde dose à la fin de la deuxième heure.

Heures.	Production de chaleur.	Déperdition de chaleur.	Température.	Poids.
1	290	290	99°	181.1
2	350	345	99°,1	181.1
3	340	330	99°,3	181.1
4	230	280	99°,8	181.1
5	334	320	98°,8	187.7
6	307	337	98°,6	185.5

EXPÉRIENCE V

Le malade prend deux doses successives de phénacétine à la fin de la première et de la seconde heure.

Heures.	Production de chaleur.	Déperdition de chaleur.	Température.	Poids.
1	302	272	99,8	180,1
2	349	334	99,9	180
3	375	405	99,7	180
4	248	307	99,4	179,6
5	395	351	99,6	179,5

Si nous comparons ces différents tableaux nous voyons qu'en l'absence de toute action antipyrétique entre 11 heures et 3 heures, on observe une augmentation constante et régulière de la production de chaleur et de la radiation calorique, les deux facteurs suivent une marche parallèle, ou les écarts tout au moins sont très faibles. Avec les différents antipyrétiques employés, bien que les doses eussent été chaque fois insuffisantes pour amener un abaissement thermique notable (l'écart le plus considérable pendant la durée de l'expérience ne dépassant pas 1° Fahrenheit c'est-à-dire 0,56 C.) on constate une diminution très marquée dans la production de calorique et surtout un arrêt dans la marche ascensionnelle de cette production. L'ensemble des résultats

observés par Ott nous conduirait à admettre que les antipyrétiques en général et que l'antipyrine en particulier agissent essentiellement en diminuant d'une façon temporaire la production de chaleur et corrélativement mais secondairement les déperditions du calorique.

Gottlieb, dans ses dernières expériences, s'est attaché surtout à différencier l'action de la quinine de celle de l'antipyrine. Chez l'animal normal la production de chaleur sous l'influence de la quinine serait réduite dans la proportion de 8 à 18 0/0, et chez l'animal rendu hyperthermisant par une piqure du cerveau, la diminution de la production de chaleur sous l'influence du même médicament atteint 40 0/0. La perte de chaleur subit les mêmes variations. Avec l'antipyrine l'action est encore plus manifeste. La diminution pouvant arriver chez les animaux au cerveau piqué jusqu'à 55 0/0.

Gottlieb croit que l'antipyrine et la quinine exercent leur action antithermique par des mécanismes différents. C'est en s'appuyant sur les effets observés chez les animaux rendus hyperthermisants par piqures du corps strié (hyperthermie striée) que Gottlieb établit cette différence.

L'antipyrine amène l'abaissement thermique par une action sédative sur les centres nerveux, et quand l'animal est antipyrinisé et exposé à une haute température la régulation de la chaleur est si troublée que sa température s'élève alors que les animaux témoins maintiennent leur température constante.

La quinine n'exerce qu'une faible influence sur l'hyperthermie striée, et chez le chien quininé et exposé à une température élevée, l'appareil régulateur thermique n'étant pas nihibé comme avec l'antipyrine la température ne s'élève pas, ou s'élève à peine.

Nous devons rappeler ici que le mécanisme de l'élévation thermique chez les animaux exposés à une température élevée a été bien étudiée par C. Richet qui a montré que la lutte contre la chaleur se produisait par un mécanisme réflexe ayant son siège dans le bulbe et se manifestant par une accélération considérable de la respiration : la polypnée thermique de Richet. Or toutes les substances qui diminuent l'activité réflexe de la moelle entravent en supprimant même la production de ce réflexe défensif. Dans les expériences de Gottlieb il nous paraît donc juste de faire intervenir ce facteur.

Nous ne pouvons entrer ici dans la discussion du rôle joué par les centres thermotaxiques sur la régulation thermique et sur les troubles mêmes de cette régulation, toutefois ce que nous connaissons des effets de l'antipyrine sur le système nerveux tend à nous faire admettre, d'accord en cela avec MM. Martin, Gottlieb, Girard, que l'action antipyrétique de cette substance s'exerce en grande partie tout au moins par l'intermédiaire des centres nerveux supérieurs. Nous trouvons là encore l'explication de l'influence passagère de l'antipyrine sur l'hyperthermie, la fugacité même de cette action est un des

grands reproches faits à l'emploi de cette substance, mais avec Gotllieb nous croyons qu'au lieu de la condamner il faut sagement tirer de la discussion précédente une déduction pratique ! L'emploi de l'antipyrine comme antipyrétique est indiqué quand on se trouve en présence d'une hyperthermie passagère, dans les hyperthermies par exemple qui paraissent résulter surtout de troubles nerveux, dans les fièvres continues au contraire l'emploi de l'antipyrine peut être considéré quelquefois comme inutile et même dangereux, ce médicament doit céder le pas à la quinine.





CONCLUSIONS

1° L'antipyrine exerce son action sur tous les centres nerveux, mais elle paraît agir plus spécialement sur les centres supérieurs, ainsi que tendent à le démontrer les faits suivants.

2° Chez le chien à moelle sectionnée au niveau du bulbe, les convulsions cloniques se manifestent dans la tête bien avant d'apparaître dans le tronc.

3° Les convulsions du tronc, tout au moins à forme clonique, sont déterminées par l'hyperexcitabilité de la moelle, qui répond à toutes les secousses de la tête par simple phénomène réflexe.

4° Il existe un temps perdu appréciable entre chaque contraction de la tête et celle du tronc.

5° Les observations cliniques montrent que l'antipyrine exerce son action analgésiante de préférence sur les nerfs d'origine bulbo-protubérentielle.

6° L'action antithermique de l'antipyrine se rattache d'une part à son action sur les centres

nerveux régulateurs de la chaleur, d'autre part à ses propriétés vaso-dilatatrices.

7° L'emploi de l'antipyrine est surtout indiqué comme antithermique dans les poussées fébriles, intenses mais passagères, alors que dans les fièvres continues son action ne saurait être comparée à la quinine.





OBSERVATIONS

Il nous paraît inutile de multiplier le nombre des observations sur l'emploi thérapeutique de l'antipyrine. Nous voudrions simplement en citer quelques-unes pour montrer l'action élective spéciale de l'antipyrine sur les centres super-médullaires. Nous avons cru devoir citer quelques observations données par Caravias dans sa thèse. Elles montrent la dose considérable d'antipyrine qu'il faut donner pour calmer les douleurs sciatiques. Dans la plupart de ces observations il a fallu atteindre 6 grammes pour obtenir l'analgésie, alors que les migraines, les névralgies faciales, dans certains cas du moins, sont souvent calmées avec des doses beaucoup plus faibles, de 1 à 3 grammes.

OBSERVATION I (Caravias).

Névralgie faciale ayant résisté à diverses médications. — Guérison
en 2 heures.

Femme, 20 ans; très nerveuse, anémique, non rhumatisante, pas de diathèse, donc absolument saine. Souffre depuis 15 jours de névralgie faciale violente avec exacerbation. Bien des médications ont été essayés: révulsion légère, traitement tonique général, sulfate de quinine à haute dose, soit seul, soit associé à l'aconitine. Elle prend 6 grammes d'antipyrine. On lui administre 2 grammes à la fois, puis 2 gr. 1/2 une heure après. Dès la première dose, elle est soulagée et ne ressent plus rien après la dernière. L'amélioration se maintient les jours suivants.

OBSERVATION II (Caravias).

Sciatique récente chez une chlorotique cardiaque. — Guérison
en trois jours.

Salle Sainte-Jeanne, n° 5. Femme chlorotique depuis deux ou trois mois, avec signes de rétrécissement mitral. Elle entre pour sa maladie générale tout en se plaignant d'une douleur vive dans la cuisse droite tout le long du trajet du sciatique, douleur qu'elle éprouve depuis 10 jours environ. On lui administre 6 grammes en cinq doses dans l'après-midi. Dès le lendemain, amélioration marquée, mais il faut continuer la médication pendant trois jours à la même dose pour avoir une guérison radicale. On administre encore 2 grammes par jour pendant quelques jours

La maladie ne s'est pas reproduite pendant le séjour de plus d'un mois que la malade a fait à l'hôpital pour sa chlorose. On a remarqué aucune action de l'antipyrine ni sur le cœur, ni sur l'état général.

OBSERVATION III (Caravias).

Migraine. — Amélioration et diminution de la durée de l'accès:

Le garçon du laboratoire, sujet aux migraines qui lui durent ordinairement pendant 24 heures, fut pris d'un accès au moment où il nous aidait dans nos expériences. Nous lui administrons 2 grammes d'antipyrine à une heure d'intervalle, — Nausées cinq minutes après l'absorption du premier gramme, soulagement très notable. La durée de la migraine fut de moitié plus courte qu'à l'ordinaire.

OBSERVATION IV (Caravias).

Migraine. — Diminution de l'intensité et de la durée de l'accès.

Homme, 30 ans, très sujet aux migraines, arthritique. Chaque migraine durant ordinairement 24 heures avec douleurs intenses, incapacité de travailler et souvent vomissements au début de chaque accès (généralement le matin).

Il prend 4 à 6 grammes d'antipyrine par doses de 2 grammes à la fois de demi-heure en demi-heure. Les douleurs sont bien moins intenses, les malaises moindres, et dans l'après-midi il peut reprendre son occupation.

Note. — Il s'agit là d'une migraine très rebelle se rattachant

sans nul doute à la diathèse arthritique. Ce qui explique la dose prise et le peu d'effets en somme du médicament.

OBSERVATION V (Langlois).

Femme de 40 ans souffrant de névralgie sciatique intermittente à accès suraigus mais relativement courts. Prise simultanément d'une névralgie faciale (*à frigore?*) très intense avec légère hyperthermie 38°.

L'antipyrine est administrée dans une potion alcoolisée 0,50 par cuilleré à bouche à 1/4 d'heure d'intervalle. A la troisième cuillerée la névralgie faciale est calmée, alors que les douleurs persistent dans la jambe et il faut absorber 8 cuillerés à bouche soit 4 grammes pour obtenir un effet analgésiant dans la jambe. Encore cet effet est-il peu durable. Le lendemain, le nerf trijumeau est redevenu un peu douloureux, le nerf sciatique l'est beaucoup plus. Deux cuillerées (un gramme) suffisent pour analgésier la sphère supérieure, alors qu'il faut atteindre 3 grammes pour voir diminuer les douleurs dans la sphère du nerf rachidien.

OBSERVATION IV (Personnelle).

Homme, 45 ans. Sciatique rebelle. L'antipyrine avait déjà été prise par le malade sans succès, mais à dose faible. Deux cachets de un gramme. Surviennent des douleurs dentaires avec hyperesthésie de toute la région innervée par le trijumeau. Un cachet d'antipyrine calme ses douleurs. Pas d'effet sur la sciatique. Les douleurs reparaissent au bout de trois heures, chaque dose de 1 gramme amène un répit de trois heures environ : (5 grammes en 20 heures).

Les douleurs sciatiques persistent. Le lendemain la dent ayant été enlevée : les douleurs du trijumeau ont disparu et le surlendemain on donne trois grammes d'antipyrine en une heure et demie. La douleur sciatique est très atténuée, et l'amélioration persiste plusieurs jours sans nouvelles doses d'antipyrine.

Vu : le Président de la thèse,
LABOULBÈNE.

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.





BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie de l'antipyrine est très nombreuse, elle occuperait plusieurs pages et sans utilité. Nous croyons devoir nous borner à donner les auteurs que nous avons cités plus spécialement, et nous indiquerons surtout les mémoires que nous avons pu consulter, un certain nombre d'auteurs étant cités de seconde main.

OTT. — The modern Antipyretics. Easton, 1892.

WHITE. — Fever. Thermotaxis and Calorimetry of Malarial fever. Easton, 1890.

GOTTLIEB. — Arch. f. exp. path. und pharm., 1891.

BIACH. — Die Neuern Antipyretics, 1889.

W. ROSENTHAL. — Thermoelektrische Untersuchungen über die Temperaturvertheilung in Fieber. Arc. f. anat. und phy., 1893 sup.

GEIGEL. — Ueber die Hauttemperatur von Fieber und bei Darreichung von Antipyreticis — Verhandl. der phys. med. Gesellschaft zu Würzburg, 1888.

- I. ROSENTHAL. — Die Warme production von Fieber.
U. MOSSO. — La doctrine de la fièvre. Etude sur l'action des antipyrétiques. Arc. ital. de Biologie, 1890.
WOOD. — Fever. A study in morbid and normal physiology. Philadelph'e, 1880. Therapeutic. art. Antipyrin, 1892.
GIRARD. — Influence du cerveau sur la chaleur animale, archives de Physiologie, 1886-1888.
— De l'action de l'antipyrine sur l'un des centres thermiques. Revue médicale de la Suisse Romande, 1887.
SAWADOWSKI. — Sur Frage... und uber die Wirkung des Antipyrins auf den Thier Korper. Central f. die med, Wissench, 1888.
MURRI. — Febbre et antipiresi. Riforma medica, 1888.
BLUMENAU. — Ueber die Wirkung des Antipyrins. St Petesbourg med. Wochenschrift, 1887.
CARAVIAS. — Recherches expérimentales sur l'antipyrine Thèse Paris, 1887.
GLEYS. — Recherches sur l'antipyrine. Soc. de Biologie, 1887.
— Acad des sciences, 1887.
BATTEN et BOKENHAM. — Study up. Antipyrins. Boston med-journal, 1889.
LANGLOIS et GUIBBAUD. — De l'action de l'antipyrine sur les centres nerveux. Soc. de Biologie, 1895.
LANGLOIS. — Art. Antipyrine. Dictionnaire de Richet, 1895.

